
教授就任総説

MRI に適合する医療用金合金の開発

濱田 賢一

キーワード：MRI, 金属アーチファクト, 磁化率, 反磁性

Research & Development of MRI Compatible Au Based Alloys for Biomedical Applications

Kenichi HAMADA

Abstract : Metal-artifact due to volume-magnetic-susceptibility (χ) mismatch between alloy and human-tissue is one of the serious magnetic-resonance-imaging (MRI) artifacts. Alloys of susceptibility close to that of human-tissue (approximately -9 ppm) are thus required for MRI-artifact-free metal-biomedical-devices. Au-28 mass%Pt alloy is a candidate because of its χ and high corrosion resistance. However, the mechanical properties are insufficient for various types of biomedical-device. The authors found that Nb addition could improve the mechanical properties and simultaneously keep the alloy MRI-artifact-free. The authors produced an Au-8Nb-5Pt alloy wire and found that the χ value for this wire increased because of contamination during the production process. To adjust χ , the Nb content in the alloy was optimized and an Au-7Nb-5Pt alloy wire was produced. The χ value of this wire was confirmed to be close to -9 ppm. The Au-7Nb-5Pt alloy wire demonstrates higher mechanical properties than those of Au-28Pt alloy wire, and good formability. Recently, the authors are successfully producing several kinds of experimental vascular devices, such as coils for cerebral aneurysm embolization, cerebral aneurysm clips, and vascular stents. The next step of the current development is to evaluate the mechanical properties of these experimental devices, and to optimize the device designs for clinical usage.

1. 諸 言

厚生労働省の平成24年人口動態統計月報年計（概数）によると、平成24年における日本人の死因の第1位は悪性新生物で28.7%、第2位は心疾患で15.8%、第3位は肺炎で9.9%、第4位は脳血管疾患で9.7%、である。つまり、第2位と第4位の合計25.5%、すなわち日本人の4人に1人は血管、血液循環に問題がある疾患で亡くなっていることになる。これら疾患の予防、早期発見、治療において血管と血流の診査が重要であるのは言うまでもない。血流の診査に現在広く用いられているのは磁

気共鳴画像法（Magnetic Resonance Imaging : MRI）とX線コンピュータ断層撮影（Computed Tomography : CT）である¹⁾。両者は3次元画像化を行う点で類似しているが情報を得る原理が異なるため、MRIは軟組織の描出に優れるのに対しX線CTは硬組織の描出に優れるなど、特徴は大きく異なる。例えば、X線CTでは放射線被曝が避けられないが、MRIに被曝の可能性はない点により低侵襲の画像化技術といえる。また、CTでの血流撮像では造影剤の使用が不可欠であるが、MRIでは造影剤不使用での撮像も可能である。造影剤には低率で

はあるが副作用のリスクが存在し、まれに死亡を含む重篤な症状を引き起こすことがある点からもMRIはより低侵襲の画像化技術であるといえる。一般的には診査にともなう侵襲より診査で得られた情報のメリットが大きいことでこの侵襲は正当化されるが、仮に必要な情報が十分に得られるのであればより低侵襲なMRIの選択が合理的といえる。

低侵襲である点でX線CTに対する優位性を持つMRIだが、欠点も存在する。その1つは、体内に金属製医療デバイスが留置されている患部を画像化する際に、偽像（アーチファクト）が生じる点である。このアーチファクトは金属アーチファクトと呼ばれ、デバイス周囲の生体組織から正確な画像情報を得ることを困難にする。金属アーチファクトの主因は、デバイス周囲の生体組織とデバイスを構成する金属材料の体積磁化率（強さH0の外部磁場中に存在する物質の内部に強さH1の磁場が生じた場合の両者の比、H1/H0）が異なり、デバイス周囲の磁場が乱されて生じる磁化率アーチファクトにある。現在は、磁化率アーチファクトを生じやすいグラジエントエコー（GRE）法ではなく、生じにくいスピンエコー（SE）法で撮影するといった撮像方法の最適化で金属アーチファクトを回避しているが、MRIの強磁場化とともにアーチファクトの抑制が困難になりつつある。また、撮像方法が限定される点から診査に限界が生じ、例えば時間分解能の高いGRE法を用いる必要がある磁気共鳴血管画像法（Magnetic Resonance Angiography:MRA）が困難となる。以上の点から、アーチファクトを生じない金属製医療デバイスの需要は高まりつつある。

磁化率アーチファクトは生体組織と金属材料との磁化率ミスマッチによって生じることから、生体組織と同じ磁化率を示す金属材料でデバイスを作製すれば金属アーチファクトはほぼ抑制できる。ここで、生体組織の磁化率は、その主要成分である水の磁化率、 -9×10^{-6} （以下、ppm）に依存して概ね -7 ppm から -11 ppmを示す²⁾。したがって、生体内での使用が可能で、体積磁化率が -9 ppm前後の値を示す金属材料が必要である。現在「低磁性」あるいは「非磁性」と称して使用されているいくつかの純金属や合金の磁化率は -9 ppmからは程遠く²⁾、アーチファクト抑制の観点からは十分な性能を示しているとはいえない。本研究では数種類の合金を候補としてほぼアーチファクトフリーである医療用合金の開発を進めているが、本稿ではもっとも開発が進んでいるAu-Pt基合金を紹介する。

2. 合金組成の決定

磁化率が負、すなわち反磁性を示す金属元素は限られ、さらに生体為害性の低い元素としてはBi, Au, Ag, Ga, Sn, Zn, Cu, が挙げられる。低融点金属は一般的に強度が低いことからデバイス用材料には不適として除

外すると、残る元素はAu, Ag, Cu, となる。生体内での耐食性を必要とすることからCuは不適であり、塩化物イオン濃度の高い生体内ではAgも耐食性不十分と考ええると、磁化率が負で生体内での使用可能な元素の候補はAuのみとなる。Auの磁化率は -34 ppmと目標値である -9 ppmより小さいため、磁化率が大きい金属元素と合金化することで目標磁化率を示す合金を作製できる可能性がある。また、純Auの機械的特性は低いことから、種々の医療用デバイス用材料として用いるには、合金化して機械的特性を向上させる必要がある。ここでAuと合金化する第2元素の所要性質としては、

1. 磁化率が -9 ppmより大きい。
2. Auとよく固溶する。
3. 生体親和性が高い。
4. 耐食性が高い。

が挙げられる。ここで1. は磁化率を -9 ppmに近づけるための条件だが、合金の構成元素と組成が合金の磁化率に与える影響は必ずしも明らかではなく、「磁化率が -9 ppmより大きい」ことは十分条件ではない。一方、3. は生体内で使用するための、4. は生体内で長期間使用するための所要性質である。2. については、固溶限を超えて第2相が出現した場合、合金の磁化率の組成依存性が変化し目的の磁化率を得る材料設計が困難となるリスクがあり、磁化率の制御が容易な合金を得るための条件である。これら所要性質を満たす元素としてはPtが有力な候補である。Ptの磁化率は $+279$ ppmであり、Auとは任意の組成で固溶する（ただし、室温では広い組成範囲で2相に分離する）。生体親和性については、Auと同様に耐食性が極めて高いことから、合金の構成元素として使用される場合に深刻な問題はないと考えられる。Au-Pt合金の磁化率の組成依存性に関する報告によると、Pt濃度増加にともなって磁化率が単調増加するが、Pt濃度と磁化率増加量は比例しないとされている³⁾。この報告からPt濃度が28 mass%付近で磁化率が0になると推定されることから、本研究では数種類の組成のAu-Pt合金を試作し、Au-28Pt合金がほぼアーチファクトフリーであることを確認した（図1）。磁性材料には様々な用途が存在することから研究開発が盛んに行われているが、非磁性材料の用途は限定的であり、特に生体内での使用が可能で、磁化率がほぼ0である合金の研究例は最近までほとんど存在しなかった。Au-Pt合金においても非磁性を活用する用途はほとんど見当たらないが、唯一確認できるのは欧州宇宙機関（European Space Agency, ESA）が米国航空宇宙局（National Aeronautics and Space Administration, NASA）と共同で進めている重力波検出プロジェクトである。このプロジェクトにおける技術実証衛星LISA Pathfinderに搭載される重力波検出器の参照質量には、宇宙空間に存在する磁場から力を受けない磁化率0の合金が必要とされ、また、化学反応にともなう質量の変動を回避できる点からも

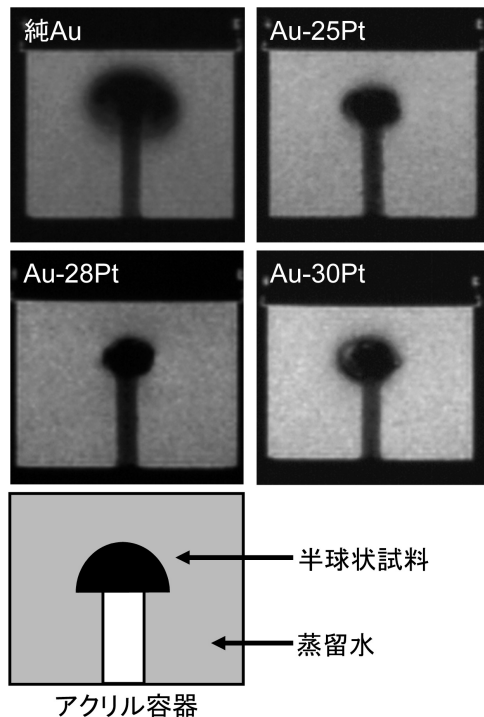


図1 純 Au と Au-Pt 合金インゴットの MR 像（GRE 法：TR/TE=500/18）

純 Au インゴット周囲に明瞭に観察される黒雲状のアーチファクトが、Au-28Pt 合金で極小になっている。左下図は試料設置状況を示す（撮像：徳島大学大学院 菅田栄一教授）。

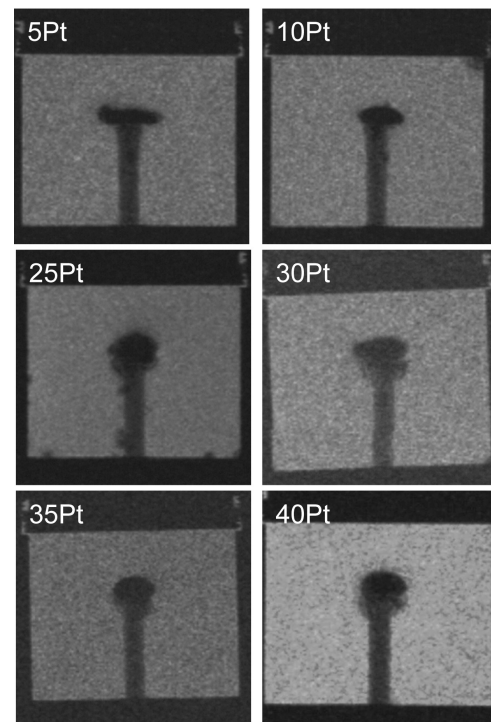


図2 Au-8Nb-xPt 合金インゴットの MR 像（GRE 法：TR/TE=500/18）

いずれの合金においてもアーチファクトはほとんど観察されない（撮像：徳島大学大学院 菅田栄一教授）。

Au-Pt 合金のブロックが搭載される予定である^{4,5)}。

医療用デバイスとして実用化するには磁化率に加えて機械的特性も重要である。Au-28Pt 合金のビッカース硬さを評価したところ、焼鈍材で約 80 Hv、時効硬化材で約 140 Hv を示すことがわかった。140 Hv は工業用の 2 種純 Ti と同等であることから、Au-28Pt 合金の強さは一部の医療用デバイス、例えば Co-Cr 合金や Ti 合金といった高強度材料を使用しているデバイスには不足すると推測された。そこで、Au-Pt 合金に第 3 元素を添加して、磁化率-9 ppm を維持しつつさらなる強化が可能か検討した。第 3 元素の所要性質は第 2 元素と同じだが、磁化率に関しては添加元素の種類と量がどのように影響するかを予想する知見が十分に存在しないことから、生体親和性に優れるとされる数種類の元素を添加した合金の試作とアーチファクトの評価を行い、アーチファクトフリーとなる元素と組成を絞り込んだ。その結果、Nb（磁化率：+237 ppm）を添加することでアーチファクトフリーの合金を得ることができ（図 2）、様々な組成で磁化率が-9 ppm となることを確認した⁶⁾。なお Nb は不動態被膜を形成して高い耐食性を示し、細胞毒性も低いことから生体用の Ti 合金（Ti-13Nb-13Zr 合金：ASTM F 1713、T-6Al-7Nb 合金：ASTM F 1295 およ

び ISO 5832-11、など）の添加元素として使用される代表的な高生体親和性元素の 1 つである。アーチファクトフリーである Au-Pt-Nb 合金は Nb 組成が 8 mass % と固定されるのに対し、Pt 濃度は磁化率に影響しないことから可変であり、Pt 濃度で磁化率以外の特性を制御できる。Au-Pt-Nb 合金の磁化率が Pt 濃度依存性を示さないことは、Au-Pt 合金の磁化率が Pt 濃度に依存するのとは対照的であるが、その機序は不明であり磁化率に関する合金設計指針がほとんど存在しない 1 例である。これまでの評価の結果、Pt 濃度が小さい合金が高いビッカース硬さを示すことから、医療用非磁性合金の候補として Au-8Nb-5Pt 合金を選定し、実用化に向けた開発を進めることとした。

3. 合金の加工

金属材料を医療用デバイス材料として実用化する際に問題となる性質の 1 つは加工性、成形性である。本研究において開発する合金で最優先される性質はアーチファクトフリーであり、それを満たす範囲で機械的特性の高い合金を見出すことを目的としているが、機械的特性と加工性は相反する場合も多く、両者を高いレベルで満たす材料が優れた材料といえる。Au-8Nb-5Pt 合金の基

本的な特性は Au-Pt 合金に類似している点が多く、Au-Pt 合金に存在する欠点に関しては慎重に評価する必要がある。その1つが偏析である。Au-Pt 合金は広い組成範囲で液相点と固相点の差が大きく、そのような組成の合金では顕著な偏析を生じやすい。偏析は加工性の低下を招きやすく、アーチファクトフリーである Au-28Pt 合金の加工性も必ずしも優れているとはいえない。Au-Pt-Nb 合金の平衡状態図はこれまで作成されていないため偏析を生じやすい合金であるかは不明であるが、Au-Pt 合金から類推すれば Pt 濃度が小さい Au-8Nb-5Pt 合金は偏析しにくいと推定できる。もう1つは相分離である。Au-8Nb-5Pt 合金では凝固まま材で2相分離が認められ、1100℃でも溶体化処理ができないことから、スピノーダル分解による相分離反応と推定している。スピノーダル分解は Au-Pt 合金でも生じる反応で、極めて高速に生じることから通常のプロセスでの抑制は困難である。Au-Pt 合金のスピノーダル分解は約40Pt以上の組成で生じる反応だが、Au-8Nb-5Pt 合金では Pt 濃度が低いにもかかわらず生じていると推定され、Nb の添加がスピノーダル分解を示す組成範囲を拡大している可能性が高い。一般的に合金は単相状態では加工性が高いが、析出などにより複相状態にすることで強度が向上する一方で加工性が低下することが多い。Au-8Nb-5Pt 合金は溶体化できないことから加工性は低く、この点が実用化への最初の関門となった。

医療用デバイス材料としての使用を考えると線材や板材としての利用が中心となることから、次のステップとして Au-8Nb-5Pt 合金の線材化を進めることとした。金属材料の線材化は、研究室レベルでは凹型ロールを用いた圧延加工で行うことも多いが、量産レベルではダイスを用いた引抜きあるいは押出し加工を用いる。そこで本研究では最初からダイスによる線引きを試みることとしたが、ダイスによる線引きは設備、経験の点で自力では不可能であり、田中貴金属工業株式会社の協力を仰いだ。現在までに直径1 mm から直径60 μm (図3)までの線材の試作に成功し、様々な医療用デバイスを作製できる可能性が見えてきた。

一方、線材化された合金の磁化率が加工前より大きくなることが確認され、磁化率の調整が必要であることがわかった。この磁化率の変動は、線材化プロセスにおいてダイス等から強磁性元素 (Fe など) が微量不純物として混入するためであり、回避は困難と考えられたため、合金組成の調整で対応することとした。すなわち、Nb 濃度を8 %から7 %に減少させることで、線材の磁化率をほぼ-9 ppm とすることができた。そこで、以降の医療用デバイスの試作には Au-7Nb-5Pt 合金線を用いることとした。また、Au-Pt-Nb 合金では熱処理による磁化率の変動は僅かであるため、合金線の機械的特性の調整に熱処理を用いることが可能である。機械的特性は線材化プロセスによっても変化するが、1例とし

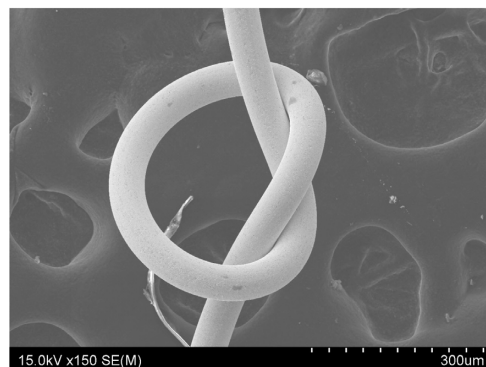


図3 直径60 μm の Au-8Nb-5Pt 合金線
高い柔軟性を示す。

て加工ままの Au-7Nb-5Pt 合金線では引張強さ630 MPa、伸び4 %であるが、800℃での時効処理によってそれぞれ650 MPa、6 %、900℃でそれぞれ600 MPa、9 %、1000℃でそれぞれ520 MPa、15 %、1100℃でそれぞれ490 MPa、19 %と、さまざまなバランスの線材を作製することが可能である。現在使用されている医療用金属材料では純 Ti が引張強さ414 MPa 以上、伸び18 %以上と規定 (ISO 5832-2) されており、同等の特性を示していると考えられる。しかし、SUS 316L (それぞれ482 MPa 以上、40 %以上 : ISO 5832-1)、Co-Cr 合金 (それぞれ860 MPa 以上、10 %以上 : ISO 5832-5) などの高伸び材料、高強度材料には及ばないことから、これらの材料に匹敵する特性を示す材料の作製を可能とすることが今後の課題の1つである。機械的特性でもう一つの重要な特性である弾性率は熱処理による変化があまりなく110 GPa 前後の値を示す。これは純 Ti の弾性率と同等であるが、医療用金属材料の弾性率については用途によって適切な値が大きく異なり、例えばステントとして使用される SUS 316L、Co-Cr 合金、純 Ta では200 GPa 程度の弾性率を示す。したがって、高弾性率を示す材料の作製を可能とすることも今後の課題の1つである。

4. 医療用デバイスの試作

前述のように機械的特性に関しては現行の医療用金属材料に及ばない点もあるが、医療用デバイスの特性は材料特性とデバイスデザインの両方で決まることから、デザインの最適化によって Au-7Nb-5Pt 合金を応用できるデバイスの範囲を広げることは十分可能と考えられる。そこで、GRE 法を用いることからアーチファクトの抑制が困難である MRA において、アーチファクトの発生源となっているデバイス、すなわち血管周囲で使用されているデバイスを対象とした検討を行うこととした。検討項目はまず、デバイスを作製できるだけの高い加工性、成形性を確保できるか、であり、次いで試作デバイスの特性が実用に適するか、である。この検討を通じて Au-7Nb-5Pt 合金の実用化可能性を評価する。



図4 試作中の Au-7Nb-5Pt 合金製動脈瘤クリップ
杉田チタンクリップⅡ（No.2）と同形状に加工。

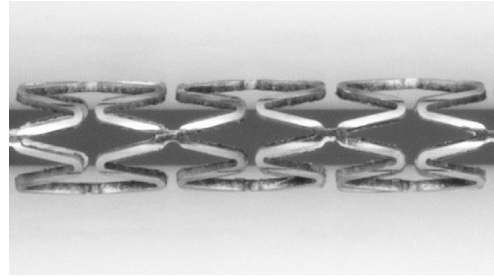


図5 レーザーカットにより試作中の Au-7Nb-5Pt 合金
製ステント（諸元は非公開）

試作デバイスの候補の1つに脳動脈瘤塞栓用コイルがある。コイルの開発に関しては京都大学再生医科学研究所岩田博夫所長と共同で実用化を目指した開発を進めており、医療デバイス企業と共同でコイルの成形と評価を行っている^{7,8)}。コイルの場合、動脈瘤内に充填された後は必ずしも高い機械的特性を必要としないため、現在のところ Au-Pt 合金を候補として試作を進めている。一方、もう一つの候補である動脈瘤クリップは動脈瘤のネックを閉鎖するだけの力を発揮する必要があることから、Au-7Nb-5Pt 合金の使用が必要と考えられる。これまでに、現在治療に用いられている代表的な動脈瘤クリップの1つである杉田チタンクリップⅡ（瑞穂医科工業株式会社）と同形状のクリップの作製が可能であることを検討し、図4に示すように成形が可能であることを明らかにした。しかし、高度な加工を必要とすることから線引き後の合金線を高温で焼鈍する必要がある、それにとともに降伏応力の低下が原因で十分な閉鎖力が発揮できない問題が明らかとなった。降伏応力に関しては、加工後の時効硬化熱処理で向上させることが可能であるが、現在のクリップに用いられている Ti-6Al-4V 合金に匹敵する強度を得ることは困難と考えられる。そこで、材料特性に合わせたクリップデザインの最適化により閉鎖力を向上させれば、臨床での使用が可能な製品を開発できる可能性があると判断している。この他にも、ステントを想定してパイプ状部材からレーザーカットでメッシュ状デバイスを作製する試み（図5）や、細線を編んでパイプ状デバイスを作製する試みを進めている。

5. 結 言

本研究で開発している Au-Pt-Nb 合金は MRI アーチファクトをほぼ生じない点、生体内での長期間の使用が可能な耐食性を期待できる点などが医療用非磁性合金としての大きな利点であるが、高密度で高価なことから大きなデバイスとしての使用には適さないなどの欠点も有する。そのため、血管内外で使用する細線状あるいは薄板状のデバイスへの使用が有力であり、動脈瘤塞栓用コイル、動脈瘤クリップ、各種ステント等を想定した開発を進めている。しかし、強度や伸び、弾性率などの機械

的特性が各種デバイスの所要性質を満たすかは、今後さらに評価を進める必要があり、デバイスによっては機械的特性の不足が問題となる可能性もある。そのため本研究では、構成元素の異なるいくつかの Au 合金の開発も同時並行で進めており、幅広い特性の合金ラインアップを揃えることで、様々なデバイスの所要性質をカバーできることを目指している。また、同じ目標で異なる合金系の開発も進められており⁹⁻¹⁴⁾、それらの材料も用いることで更に多種の医療デバイスのアーチファクトが抑制され MRI に適合することで、X 線 CT より低侵襲である MRI の使用が更に普及することを目指している。

参 考 文 献

- 1) Green D and Parker D: CTA and MRA: visualization without catheterization. *Seminars in Ultrasound CT MRI* 24, 185-191 (2003).
- 2) Schenck JF: The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging: MRI magnetic compatibility of the first and second kinds. *Med Phys* 23, 815-850 (1996)
- 3) Johansson CH and Linde JO: Kristallstruktur, elektrischer Widerstand Thermokräfte Wärmeleitfähigkeit magnetische Suszeptibilität Härte und Vergütungserscheinungen des Systems Au Pt in Verbindung mit dem Zustandsdiagramm. *Ann Phys (Berlin, Ger.)* 397, 762-792 (1930)
- 4) http://www.esa.int/Our_Activities/Space_Science/LISA_Pathfinder_overview
- 5) Silvestri Z, Davis RS, Genevès G, Gosset A, Madec T, Pinot P and Richard P: Volume magnetic susceptibility of gold-platinum alloys: possible materials to make mass standards for the watt balance experiment. *Metrologia* 40, 172 (2003).
- 6) Uyama E, Inui S, Hamada K, Honda E and Asaoka K: Magnetic susceptibility and hardness of Au-xPt-yNb alloys for biomedical applications. *Acta Biomaterialia* 9, 8449-8453 (2013)
- 7) 科学技術振興機構 地域イノベーション創出総合支

- 援事業 重点地域研究開発推進プログラム（育成研究）「低侵襲脳血管内治療用デバイスの研究開発」, 2009年度～2012年度
- 8) 経済産業省 平成24年度課題解決型医療機器等開発事業「非磁性合金を用いた脳動脈瘤用塞栓治療コイルの開発」
 - 9) O'Brien BJ, Stinson JS, Boismier DA and Carroll WM: Characterization of an NbTaWZr alloy designed for magnetic resonance angiography compatible stents. *Biomaterials* 29, 4540-4545 (2008)
 - 10) O'Brien B, Stinson J and Carroll W: Development of a new niobium-based alloy for vascular stent applications. *J Mech Behav Biomed Mater* 1, 303-312 (2008)
 - 11) Nomura N, Tanaka Y, Suyalatu, Kondo R, Doi H, Tsutsumi Y and Hanawa T: Effects of phase constitution of Zr-Nb alloys on their magnetic susceptibilities. *Mater Trans* 50, 2466-2472 (2009)
 - 12) Suyalatu, Nomura N, Oya K, Tanaka Y, Kondo R, Doi H, Tsutsumi Y and Hanawa T: Microstructure and magnetic susceptibility of as-cast Zr-Mo alloys. *Acta Biomaterialia* 6, 1033-1038 (2010)
 - 13) Suyalatu, Kondo R, Tsutsumi Y, Doi H, Nomura N and Hanawa T: Effects of phase constitution on magnetic susceptibility and mechanical properties of Zr-rich Zr-Mo alloys. *Acta Biomater* 7, 4259-4266 (2011)
 - 14) Kondo R, Nomura N, Suyalatu, Tsutsumi Y, Doi H and Hanawa T: Microstructure and mechanical properties of as-cast Zr-Nb alloys. *Acta Biomater* 7, 4278-4284 (2011)